

ANNÉE 1939

N°

THÈSE

962

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

René LEBRETON

Né le 26 Avril 1915 à RENNES (Ille-et-Vilaine)

Externe des Hôpitaux de Paris

**Sur quelques cas de Tétanie
de l'adulte en rapport
avec un hyperfolliculinisme**

Président : M. LEREBoullet, Professeur

P A R I S

IMPRIMERIE J. GUYOT ET C^{ie}

20, rue Gerbert, XV^e

1939

200

ANNÉE 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

René LEBRETON

Né le 26 Avril 1915 à RENNES (Ille-et-Vilaine)

Externe des Hôpitaux de Paris

Sur quelques cas de Tétanie de l'adulte en rapport avec un hyperfolliculinisme

Président : M. LEREBoullet, Professeur

P A R I S

IMPRIMERIE J. GUYOT ET C^{ie}

20, rue Gerbert, XV^e

—
1939

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINEPathologie chirurgicale
 BARIÉTYPathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) ..Pathologie médicale.
 BERNARD(Etienne)Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin)Hydrologie.
 BOULINPathologie médicale.
 BULLIARDHistologie.
 CATHALAPathologie médicale.
 CHEVALLIERPathologie médicale.
 COSTEPathologie médicale.
 DOGNONPhysique.
 FEYUrologie.
 FUNCKPathologie chirurgicale
 GALLARD..... Parasitologie.
 GASTINELBactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINESPathologie chirurgicale
 GAYETPhysiologie.
 DE GENNES..... Pathologie médicale.
 GIROUDHistologie.
 HAGUENAUPathologie médicale.
 HALPHENOto-Rhino-
 Laryngologie.
 HUGUENINAnatomie pathologique
 JOANNONHygiène.
 LACOMMEObstétrique.

MM.

LANTUÉJOLObstétrique.
 LAROCHE (Guy) ..Pathologie médicale.
 LAVIERParasitologie.
 LELONGPathologie médicale.
 LEMAIREPathologie expérimentale.
 LEVEUFPathologie chirurgicale
 M^{lle} J. LEVYPharmacologie.
 LÉVY-VALENSI ..Neurologie et
 Psychiatrie.
 MÉNÉGAUXPathologie chirurgicale
 MOLLARETPathologie médicale.
 MOREAUPathologie médicale.
 MOULONGUETPathologie chirurgicale
 MOUQUINPathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.Pathologie chirurgicale
 PIÉDELIEVREMédecine légale.
 PORTESObstétrique.
 RENARDOphtalmologie.
 RICHETPhysiologie.
 SÈNEQUEPathologie chirurgicale
 TURPINPathologie médicale.
 VIGNESObstétrique.
 WILMOTHPathologie chirurgicale

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVEPathologie chirurgicale
 BUSQUETPharmacologie.
 CHAILLEY-BERT..Physiologie.
 GUÉNIOTObstétrique.
 HEITZ-BOYERPathologie chirurgicale

MM.

LARDENNOISPathologie chirurgicale
 LE LORIERObstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE..Parasitologie.
 SCHWARTZPathologie chirurgicale
 VAUDESCALObstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLERY-RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER.....	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet,

Professeur de Clinique infantile,
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hospice des Enfants Assistés,
Officier de la Légion d'honneur.

*Qui nous a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre respectueuse recon-
naissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES RICHET,

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Beaujon.

*Qui nous a donné le sujet de cette
thèse.*

*Qu'il trouve ici nos remerciements
et l'expression de notre profond res-
pect.*

A NOS MAITRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Docteur DESMAREST,

Chirurgien de l'Hôpital Beaujon.

Monsieur le Docteur PICHON,

Médecin de l'Hôpital Bretonneau.

Monsieur le Docteur HAGUENAU,

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine.

Médecin de l'Hôpital Tenon.

Monsieur le Docteur JACQUET,

Médecin de l'Hôpital Ambroise-Paré.

Monsieur le Docteur RAVINA,

Accoucheur de l'Hôpital Tenon.

Monsieur le Docteur STEVENIN,

Médecin de l'Hôpital Beaujon.

A MES PARENTS.

*En témoignage de filiale affection.
Leur vie est pour moi le meilleur des
exemples.*

A MA FEMME.

A MES BEAUX-PARENTS.

A MA SŒUR.

A MON BEAU-FRÈRE.

A MON NEVEU.

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

La tétanie est généralement considérée comme une manifestation de l'hypoparathyroïdisme. L'expérimentation et la clinique ont, en effet, montré que les lésions destructives des glandes parathyroïdes entraînaient une tétanie, améliorée par les injections d'hormone parathyroïdiennes. On sait, d'autre part, le rôle important joué par cette hormone dans le métabolisme du calcium.

Cependant, plusieurs observations, publiées ces dernières années, semblent prouver que, dans nombre de cas de tétanies, doivent intervenir d'autres facteurs pathogéniques. En dehors de la notion d'hypovitaminose, de lésions nerveuses signalées dans plusieurs cas, des perturbations endocriennes diverses, distinctes de celles de la parathyroïde, doivent assez fréquemment s'exercer. « Comme le diabète la tétanie n'est non pas une maladie mais un syndrome dont l'étiologie et le mécanisme doivent être précisés pour établir la thérapeutique ». (RICHET).

La tétanie a été signalée dans la cachexie de SIMMONDS. LEROUX, MARANON, RICHET et PERGOLA ont publié récemment l'histoire d'une tétanie chez une femme qui présentait, à l'âge adulte, une persistance anormale du thymus.

Et notre attention a été particulièrement attirée sur l'action des hormones génitales dans le mécanisme de certaines tétanies, à la suite des divers cas cliniques publiés par RICHET, MARANON, PERGOLA, LESUEUR, d'une part, et par SERGENT et MAMOU d'autre part. Nous exposerons leur histoire clinique. Nous y joindrons une série d'arguments qui autorise le rapport de la tétanie et de l'hyperfolliculinisme.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (MARANON, Ch. RICHEL, PERGOLA, LESUEUR : in *Annales d'Endocrinologie*, Tome I, n° 2, mai 1939).

Il s'agit d'une jeune fille, qui avait été soignée avec régularité pour troubles ovariens : règles irrégulières, douloureuses, d'abondance inégale et toujours considérable. Au début, elle s'améliora avec la folliculine par la voie buccale au point que pendant un an les douleurs cessèrent presque totalement. Mais celles-ci apparurent quelques mois après. On reprit alors le traitement avec du benzoate de folliculine en injection. La première injection fut pratiquée en juillet 1938. Sans doute, l'aiguille pénétra-t-elle dans une veine car il se produisit, en la retirant, une petite hémorragie. On peut donc présumer que la folliculine pénétra directement dans le sang. Le fait est qu'immédiatement après cette injection, la malade ressentit des fourmillements dans tout le corps et un malaise vague qui l'obligea à se coucher. En même temps que la pâleur et les vomissements abondants sans nausées, se produisit le relâchement du sphincter anal et ensuite une crise brève d'amaurose; puis on note plusieurs phénomènes végétatifs périphériques : augmentation de la pâleur, cyanose des extrémités, érection des bulbes pilaires, etc...

Ces symptômes que nous communiqua textuellement le médecin de la malade durèrent à peu près 5 minutes. A leur suite, apparurent les manifestations classiques d'une crise de tétanie commençant par les membres supérieurs. Peu après, la malade perdit conscience et entra dans le coma avec une extrême agitation, secousses subintrantes qui parcoururent tout le corps, crampes paroxystiques des extrémités et laryngospasmes. Une injection de 10 c.c. de gluconate de chaux fit presque immédiatement disparaître le coma. Mais le moindre bruit et ensuite la plus légère secousse de l'auto qui la conduisit à l'hôpital font réapparaître les attitudes tétaniques pendant deux ou trois minutes, alternant avec d'importants phénomènes hallucinatoires. Elle entre dans le service en état semi-comateux; on enregistre une intense rigidité tétanique avec des signes de Trousseau et Chvostek nettement positifs. Les convulsions reprennent, de temps en temps accompagnées de vomissements, de pâleur intense et de crise de dyspnée. Une nouvelle injection de 20 c.c. de gluconate de chaux faite très lentement détermine la cessation absolue, quasi-immédiate de tous les signes

tétaniques. La malade recouvre complètement conscience et après une crise diarrhéique, s'endort intensément fatiguée.

Une attaque certaine de tétanie s'est donc produite avec une netteté expérimentale à la suite d'une injection de folliculine probablement intra-veineuse en partie. Pendant quelque temps nous avons pu continuer d'observer cette malade. Les signes de Trousseau et de Chvostek ont persisté quelques jours, disparaissant ensuite à mesure que l'état normal se rétablissait. Il ne nous a pas été possible, pour différentes raisons, de pratiquer les examens de laboratoire opportuns. Mais l'interrogatoire nous a permis de préciser l'existence d'un terrain propice, antérieur à l'attaque. Ce terrain préalable consiste dans un caractère très impressionnable, changeant; et d'autre part dans les troubles ovariens qui donnent l'impression de l'hyperfolliculinisme : règles copieuses, irrégulières, avec le syndrome de la tension prémenstruelle (FRANCK) caractérisée surtout par l'enflure douloureuse des seins. Sur ce terrain prédisposé la brusque hyperfolliculinémie consécutive à l'injection a déclenché l'accès de tétanie.

En Résumé : chez une jeune femme avec spasmophilie probable ou tétanie latente et dysovarisme de type hyperfolliculinique, une injection de folliculine, par hasard, intra-veineuse produit une crise de tétanie intense et typique.

OBSERVATION II (MARANON, Ch. RICHTER, PERGOLA, LESUEUR : in *Annales d'Endocrinologie*, Tome I, n° 2, mai 1939).

Homme de 20 ans, agent d'assurances, il vient consulter parce qu'il souffre de crises répétées, caractérisées par des accès parosystiques de contractions musculaires dans les membres et dans les muscles du visage et du thorax avec grandes difficultés respiratoires. Durant ces crises qui sont précédées et suivies de tremblement généralisé, le malade conserve toute sa lucidité. Il n'y a pas de morsure de la langue ni perte involontaire d'urine. Les signes de Trousseau et Chvostek sont nettement positifs. Les accès se reproduisent à volonté par l'hyperphée forcée et durent quelques minutes. Le diagnostic de tétanie est donc indiscutable; l'action excellente du gluconate de chaux le confirme.

Ces crises ont apparû à peu près il y a deux mois. Elles sont en général provoquées par une émotion, une contrariété ou n'importe quel autre phénomène subjectif analogue.

L'interrogatoire permet de préciser les caractères psychiques du malade. Son tempérament est variable, très instable, tantôt facilement déprimé, tantôt enclin à des colères subites; il

est toujours extrêmement susceptible. Mais il souffre en plus d'une insuffisance génitale. A 18 ans il fut opéré de cryptorchidie double avec castration unilatérale; le testicule restant est petit, mou, peu sensible à la pression. La morphologie générale du patient est nettement fémininoïde. On peut considérer sa libido comme nulle. La calcémie est de 0,091. Réserve alcaline : 56 0/0.

La recherche de la folliculine dans l'urine (professeur ASCHEIM et Docteur RAVINA) montre la présence de 800 *unités internationales* par litre d'urine si bien que nos collègues croyaient être en présence d'une urine de femme et non d'une urine d'homme.

Il semble donc légitime d'établir une relation entre la spasmodie permanente de ce malade avec crise typique de tétanie et son évidente intersexualité. Cette hypothèse est confirmée par le résultat du traitement car en effet le propionate de testosterone injecté quotidiennement pendant toute la durée de son séjour à l'hôpital améliora notablement le malade.

A la sortie, son caractère est beaucoup plus calme et stable : il est lui-même surpris de la confiance et de la sécurité qui peu à peu ont succédé à son ancienne timidité; de plus les accès de tétanie se sont espacées jusqu'à disparaître complètement. Nous l'avons revu depuis peu il y a aucune comparaison entre son état antérieur et son état actuel. Les signes de Trouseau et de Chvasteck ont complètement disparu.

En Résumé : un homme cryptorchide et demi-castré avec insuffisance génitale évidente souffre de tétanie latente avec crises paroxystiques spontanées. Sa morphologie et son caractère fémininoïdes coïncident avec une sécrétion anormale de folliculine. Grande amélioration avec le traitement par l'hormone masculine.

OBSERVATION III (MARANON, Ch. RICHET, PERGOLA, LESUEUR : in *Annales d'Endocrinologie*, Tome I, n° 2, mai 1939).

Il s'agit d'un homme de 49 ans, comptable, qui depuis assez longtemps souffre d'un syndrome complexe, minutieusement étudié par les médecins qui nous ont précédé dans son observation : cholécystite chronique, rhumatisme psoriasique et tétanie spontanée.

Il entre dans le service à la suite d'une récurrence psoriasique associée à des douleurs et des crampes dans l'épigastre et dans les membres. Ces malaises ont fini par l'obliger à abandonner toutes ses obligations habituelles. En l'examinant nous vérifions un état de contractures permanentes de plusieurs de ses groupes musculaires (tétanie chronique) avec une intensité spéciale

dans les mains dont les doigts sont fléchis et un état sclérodermique des téguments dans les membres, au visage et bien qu'à un moindre degré dans le thorax. Les signes de Trousseau et de Chvostek sont nettement positifs et ils s'exagèrent de même que les contractions musculaires par l'hyperventilation.

Nous n'insisterons pas sur l'état vésiculaire qui à ce moment était très amélioré. Pas davantage sur le psoriasis dont la poussée actuelle est relativement bénigne et ne s'accompagne cette fois-ci de symptômes articulaires.

L'interrogatoire et l'examen clinique nous convainquent qu'il s'agit d'un *hypogénital*. Sa libido a toujours été précaire et maintenant a disparu. Depuis déjà longtemps il souffre d'une chronique droite.

Le dosage de la folliculine urinaire (Professeur ASCHEIME et Docteur RAVINA) donne comme résultat une quantité comprise entre 150 et 300 *unités internationales par litre*.

Le rapport de cet hypogénitalisme avec la tétanie est confirmé car des injections répétées de propionate de testostérone déterminent une diminution et ensuite une disparition complète des symptômes tétaniques aigus ainsi que des douleurs et des crampes épigastriques et des spasmes laryngés. Le patient nous dit qu'il ne pouvait avant, ni jouer aux cartes, ni écrire, à cause des contractions musculaires; et, à présent il joue pendant plusieurs heures et il écrit pendant une demi-heure sans la moindre gêne. Il est très amélioré (mais non complètement guéri).

En Résumé : Chez un malade cholécystique avec psoriasis et arthropathie avec tétanie chronique et paroxystique avec orchite ancienne et hypogénitalisme, on constate une folliculinurie importante. Le traitement par l'hormone testiculaire fait disparaître les symptômes tétaniques.

OBSERVATION IV (SERGENT 15 MAMOU : in *Monde Médical*, n° du 1^{er} avril 1938).

Madame X..., âgée de 40 ans, entre à l'hôpital Broussais, salle Potin, le 15 février 1936 pour une asthénie marquée et des crises syncopales.

Trois mois auparavant la malade subit une opération pour un abcès de la marge de l'anus et une rachianesthésie. Après l'intervention elle se plaint d'une violente céphalée qui dura 10 jours. Ce fut à son premier lever, vers le début de décembre, qu'elle eut pour la première fois une syncope passagère qui fut suivie d'autres syncopes, de vertiges, de lipothymies, de palpitations, puis d'amaigrissement et d'asthénie.

A son entrée dans le service, en février 1936, on remarque

une certaine pâleur des téguments et des muqueuses, une extrême asthénie; l'épreuve du dynamomètre est cependant négative, le pouls régulier, la tension basse a : 10—8.

Les états syncopaux sont fréquents avec perte de connaissance passagère durant quelques minutes.

Les examens cliniques et de laboratoire sont négatifs, à part une diminution légère des hématies et de la valeur globulaire à la constatation d'une certaine sclérose pulmonaire.

Quelques jours après son entrée dans le service, la malade a une crise syncopale plus prolongée qui se termine par une crise de tétanie typique : les bras sont collés au corps, les mains sont en position de « mains d'accoucheur », les pieds tendus, cambrés et contracturés. La crise dure environ 20 minutes avec perte de connaissance complète. Sous l'influence d'injection intra-veineuse de calcium, la malade reprend connaissance et la contracture cède. La contracture s'accompagne de quelques secousses cloniques aux membres.

A partir du 1^{er} mars s'installe un état de crises subintrantes de tétanie extrêmement grave. Les crises de tétanie durent environ 3 à 4 heures avec perte de connaissance complète, contracture d'abord localisée aux extrémités puis généralisée aux muscles de la face, particulièrement aux masséters, empêchant l'alimentation; enfin tous les muscles sont pris et l'aspect est celui d'une malade atteinte de tétanos avec son classique opisthotonos. De plus, spasmes laryngés avec suffocations violentes, cyanose faisaient craindre une mort imminente; rétention d'urine nécessitant le sondage. La température est cependant à peine plus élevée : 37°5, 38°; le pouls à peine plus rapide : 100.

Dans l'intervalle des crises, la contracture ne cède que partiellement, et le moindre examen, le changement de position de la malade, la lumière, le bruit, la recherche du signe de Trousseau provoquent à nouveau une crise de tétanie. Il existe un signe de Chvostek bilatéral.

Cet état dure environ une semaine et résiste au calcium intra-veineux à hautes doses, aux injections d'ergostérine irradiée, aux barbituriques, à l'anesthésie générale au schleich. C'est alors qu'on pratique pour la première fois des injections de parathyrone intra-veineux (1 c.c. toutes les heures). L'influence de cette médication est remarquable, la contracture cède rapidement, la malade reprend connaissance. On a l'impression d'un coma diabétique jugulé par des injections intra-veineuses d'insuline. Puis après deux ou trois heures une nouvelle crise apparaît de nouveau jugulée par le parathyrone. Trois jours

après, la malade sort de son état de crises subintrantes et vers le 7 mars les crises sont alors plus courtes, entrecoupées d'accalmies plus longues.

Pendant ces accès graves de tétanie, la calcémie était très basse à 0,068; elle était à 0,074 à la fin du traitement, la réserve alcaline était à 49 volumes au début des crises; les chlorures plasmatiques à 5 gr. 96 et les chlorures globulaires à 3 gr. 25. Azotémie : 0 gr. 25, glycémie : 0 gr. 96, cholestérinémie : 3 gr. 21.

De fin mars à mai 1936, amélioration considérable de la malade. Deux à trois crises par jour avec parfois des périodes d'accalmie d'un ou deux jours. On constate de plus un état d'anémie (3 millions de globules rouges avec hémoglobine à 60 0/0) qui nécessite trois transfusions au mois d'avril.

Fin mai 1936, rémission; les crises sont arrêtées mais la malade est dans un état véritablement cachectique. Le 14 juillet pour la première fois depuis deux mois, nouvelle crise de 20 minutes avec perte de connaissance. Au mois d'août 1936 réapparition de crises graves, nouvel accès comparable à celui de mars 1936, crises violentes, subintrantes, spasmes de la glotte, cyanose, suffocations, menaces d'asphyxie nécessitant l'emploi du carbogène. Malgré les injections intra-veineuses du parathyrone qui avaient fait merveille dans le premier grand accès, l'amélioration tarde à se faire sentir. La calcémie est à 0,074, ce n'est qu'au mois de septembre que la malade commence à avoir des crises moins importantes et plus rares. Puis l'amélioration dure jusqu'en octobre.

Le 26 octobre, *deux jours après les règles*, troisième grand accès de crises de tétanie. Pendant 20 jours l'état est extrêmement grave, la contracture est permanente avec des crises paroxystiques de tétanie; les vomissements, la constipation, la rétention d'urine sont permanents, les spasmes du larynx font craindre à nouveau une issue fatale.

En novembre 1936, amélioration. Le 19 novembre nouvel accès nombreux de tétanie typique de durée variant de 20 minutes à 2 h. 1/2. Le parathyrone, le calcium, les barbituriques n'ont plus aucun effet; la calcémie est à 0,078. C'est alors qu'on tente l'opération de Leriche : sympathectomie dans la région carotidienne afin de réactiver les glandes parathyroïdiennes et ablation du corpuscule rétrocarotidien (Docteur R. MONOD). Le jour même de l'opération la malade a trois crises et celles-ci continuent comme avant l'opération.

On tente alors le traitement par l'AT 10 à la dose de 30 gouttes par jour. Le résultat est remarquable au début. Les

crises de tétanie sont moins fortes plus espacées, la malade reprend du poids, 3 kgs en un mois. Les spasmes viscéraux cèdent, les crises se raréfient de décembre 1936 à mars 1937, la calcémie remonte à 0,08.

Le 13 avril 1937 reprise d'un accès extrêmement grave de tétanie malgré l'AT 10, malgré le parathyrone, malgré les barbituriques. On augmente la dose d'AT 10 à 80 gouttes, les crises deviennent de plus en plus fortes; tous les jours du 26 au 30 avril la calcémie est de nouveau plus basse à 0,078. Des symptômes nouveaux atypiques apparaissent : la malade présente, pour la première fois, des contractures horriblement douloureuses de la jambe droite non calmées par la morphine alternant avec des crises de tétanie et des crises laryngo-spasmes. Plusieurs alcoolisations du ganglion sympathique lombaire droit ne produisent aucun résultat. On tente également la radiothérapie du sympathique qui est également suivi d'échecs.

Le 25 mai 1937 devant l'importance de toutes ces crises et l'insuccès de toutes nos thérapeutiques on *pratique un dosage des hormones ovariennes qui montre un excès de folliculine urinaire et sanguine*. La malade a cependant subi à l'âge de 26 ans l'ablation de l'ovaire du côté droit. Les accès graves semblent être contemporains des règles, on tente un traitement radiothérapique sur l'unique ovaire de la malade afin de supprimer la fonction ovarienne. Avant la radiothérapie, quelques injections de corps jaunes avaient été pratiquées sans résultat. A partir de la troisième séance de radiothérapie ovarienne, les crises de tétanie s'espacent et s'atténuent pour disparaître environ un mois après. Les crises de contracture localisée de la jambe droite disparaissent laissant après elles une ankylose de la cheville et du genou qui cédèrent à la longue.

Un séjour dans les Pyrénées n'est compliqué que de quelques petites crises de laryngo-spasmes et de quelques petites contractures des extrémités sans généralisation et sans perte de connaissance.

Tout le reste de 1937 fut exempt de crise, depuis cette période jusqu'aujourd'hui mars 1938 la malade n'a plus de crises de tétanie mais conserve par moment quelques petits accès de laryngo-spasme. Sa calcémie est encore à 0,088.

En Résumé : femme d'une quarantaine d'années chez laquelle s'installe après une rachi-anesthésie pratiquée pour l'incision d'abcès de la marge de l'anus, des troubles de l'état général, amaigrissement, asthénie, syncopes fréquentes. On pense tout d'abord à une insuffisance surrénale frustrée, puis lorsqu'on observe la malade dans une de ses syncopes on cons-

tate une crise de tétanie. A partir de cette période s'installe un véritable état de mal tétanique. Les traitements classiques (calcium intraveineux, parathyrone, sympathectomie, AT 10) n'ont qu'une action passagère. C'est alors que, pratiquant un dosage de folliculine on découvre un hyper-fonctionnement ovarien. On pratique la radiothérapie ovarienne. Celle-ci en supprimant les règles de la malade diminue puis supprime du même coup les crises de tétanie.

OBSERVATION V (MARANON, Ch. RICHET, PERGOLA, LESUEUR : in *Annales d'Endocrinologie*, Tome I, n° 2, mai 1939).

Femme de 19 ans, mariée depuis un an. Elle eut ses premières règles à 13 ans, toujours très abondantes, généralement en avance. Les jours qui précèdent les règles elle souffre de grande tension aux seins et à l'abdomen, elle a de plus en deux occasions présentées pendant ces mêmes jours des accidents tétaniques typiques selon le diagnostic de son mari qui est médecin.

Dans quatre circonstances et toujours aux périodes prémenstruelles elle a souffert de contractions musculaires sans présenter le tableau typique de la tétanie mais assurément de même nature. Caractère variable avec irritation facile plus marquée pendant les jours prémensuels.

Conformation normale. L'examen des différents appareils est négatif. Tension artérielle 11-6; taille 1 m. 66; poids 55 kgs; métabolisme basal + 8,2 0/0. Calcémie 0,081. Signe de Chvostek intensément positif chaque fois que nous l'explorons dans les jours des périodes prémensuelles. Signe de Trousseau positif. Hypoplasie de l'émail dentaire.

L'investigation des hormones ovariennes ne peut pas être faite. Un traitement avec hormone lutéinique et testiculaire l'améliore extraordinairement.

En Résumé : Femme avec dysovarisme évident, hyperfolliculique et symptômes de tétanie prémensuelle. Bon effet thérapeutique des hormones antifolliculiniques (lutéine et testostérone).

OBSERVATION VI (LAYANI, *Thèse de Paris* 1929).

Mademoiselle B..., 19 ans, a présenté de 10 à 17 ans des crises convulsives généralisées avec perte de connaissance sans morsure de la langue. Plus tard, elle souffre d'entéro-colite membraneuse. Dès son jeune âge elle eut des engelures. Depuis l'âge de 14 ans les troubles vasculaires des extrémités ont fait

penser à un syndrome de Raynaud. A la même époque sont survenus des œdèmes indolores, segmentaires, de fréquentes poussées d'urticaires généralisées. Récemment sont apparues 4 crises convulsives d'allure particulière. A l'occasion de la pose d'un lien pour une injection intra-veineuse la malade éprouve au bout des doigts des fourmillements qui deviennent de plus en plus douloureux, les doigts se fléchissent dans la paume de la main, ils deviennent livides, marbrés; au milieu des cris, des sanglots arrachés à la malade par l'intensité de la douleur, les extrémités se figent en une attitude particulière et très caractéristique : les avant-bras s'étendent sur les bras, les doigts s'étendent en éventail. Les membres inférieures et surtout les pieds se mettent en hyperextension, les pieds et les mains sont très froids, couverts de sueur; la moindre tentative de redressement provoque des douleurs extrêmement vives, une réapparition du spasme cardopedal. La crise dure une demi-heure. Deux crises avaient été provoquées par la mise en place d'un garrot, deux autres étaient survenues spontanément.

Le dosage du calcium sanguin est normal, le métabolisme basal = —31 0/0. Il existe une dysovarie importante : Il arrive à la malade de rester deux ou trois mois sans avoir ses règles puis quelquefois elles se répètent deux ou trois fois dans le mois. Le caractère est instable avec des crises de mélancolie, la mémoire est défectueuse, la tension est affaiblie, l'humeur est fantasque.

En Résumé : Malade 19 ans, avec tétanie provoquée, présentant des troubles ovariens que presque sûrement on peut attribuer à une hyperfolliculinisme absolue ou relative.

— OURY et LARMURIER ont publié également une observation d'une jeune femme présentant une dysendocrinie ovarienne, les troubles vasculaires des extrémités accompagnés de crises tétaniques.

*
**

L'étude et la comparaison de ces quelques observations est particulièrement intéressante.

La tétanie s'y manifeste sous divers aspects cliniques :

Dans les observations I et IV, la crise tétanique est intense, typique, généralisée, analogue à celle de l'insuffisance parathyroïdienne aiguë succédant à l'ablation

des parathyroïdes. On y trouve les divers éléments du syndrome post-opératoire si bien décrit par SAINTON : « Crises subintrantes de tétanie, séparées par des périodes d'accalmie, début par les extrémités puis généralisation de la contracture aux membres, à la face, aux muscles du tronc et de l'abdomen, crises épileptiformes, accès de dyspnée et de cyanose, crises gastriques, crises intestinales ».

L'observation de SERGENT et MAMOU est particulièrement démonstrative. Il s'agit d'un véritable état de mal tétanique avec extension considérable de la contracture; l'aspect est celui d'un tétanos.

Mais le fait curieux dans les deux cas est la constatation d'un véritable coma. SERGENT et MAMOU ont pratiqué, chez leur malade, un examen neurologique minutieux et des ponctions lombaires répétées; ces diverses recherches n'ont pas permis de déceler une cause centrale. Pour ces auteurs, « ce coma de la tétanie exceptionnellement observé chez l'adulte mérite d'être individualisé parmi les autres comas endocriniens ».

Dans les observations II et V les crises tétaniques sont moins intenses, elles n'en sont pas moins typiques comme le prouvent la constatation des signes de Chvostek et de Trousseau ainsi que l'épreuve de l'hypernée.

Dans l'observation III, la tétanie revêt un aspect particulier. Il s'agit de tétanie chronique; on note une contracture permanente de plusieurs groupes musculaires avec prédominance au niveau des mains. Les signes de Trousseau et de Chvostek sont positifs; ils s'exagèrent de même que la contracture par l'hyperventilation pulmonaire.

Enfin, chez notre dernière malade, des crises tétaniques, typiques, spontanées, alternent avec des crises provoquées par la mise en place d'un garrot.

D'après ces observations, la tétanie semble plus fréquente chez la femme que chez l'homme : la proportion est de 2 cas contre 4. L'observation de OURY et LAR-

MOURIER concerne également une malade. Sur 12 cas de tétanie spontanée de l'adulte qu'a observés RICHET, 9 étaient des femmes et 3 des hommes. L'ensemble des observations cliniques publiées donnent une proportion analogue.

L'âge ne semble jouer aucun rôle dans le déclenchement des accès tétaniques. Nous parlons bien entendu de l'adulte.

Deux points communs unissent ces divers cas, ce sont les troubles psychiques d'une part et surtout les troubles de la fonction génitale d'autre part.

Les troubles psychiques sont constants chez nos malades, aussi bien hommes que femmes. SERGENT et MAMOU, à propos de leur malade, insistent sur ce fait : « Ces troubles psychiques, irritabilité, loquacité et surtout impressionnabilité extrême qui font étiqueter ces malades névrosés ou hystériques méritent d'être soulignés ».

Chez tous nos malades on retrouve une instabilité du caractère avec crises de dépression et d'irritation. Dans notre première observation on note des hallucinations.

Les troubles de la fonction génitale attirent particulièrement notre attention, ils forment le trait d'union entre nos observations. Quatre d'entre elles concernent des femmes présentant des signes évident de dysovarie.

Dans l'observation I, les règles sont irrégulières, douloureuses, d'abondance inégale, mais toujours considérable.

Dans l'observation IV, la malade est opérée, à l'âge de 26 ans, d'un kyste de l'ovaire droit. Nous reviendrons ultérieurement sur la signification attribuée à ces kystes.

Dans l'observation V, les règles sont toujours très abondantes, généralement en avance. Les jours qui précèdent les règles, la malade souffre d'une « grande tension aux seins et à l'abdomen ».

Dans l'observation VI, il arrive à la malade de res-

ter 2 ou 3 mois sans avoir ses règles et quelquefois elles se répètent deux à trois fois dans le mois.

Les deux hommes des observations II et III sont des hypogénitaux. L'un fut opéré d'une cryptorchidie double avec castration unilatérale. Le testicule restant est petit, mou, peu sensible à la pression. La morphologie et le caractère sont nettement fémininoïdes. L'autre souffre d'une orchite chronique droite; sa libido, toujours précaire, a disparu.

Les rapports entre ses troubles et les crises de tétanie ne paraissent pas discutables.

Chez notre première malade, l'attaque de tétanie succède immédiatement à une injection de folliculine. Dans les autres observations féminines les crises surviennent surtout aux périodes prémenstruelles. L'amélioration produite par la radiothérapie ovarienne, le traitement hormonal (lutéine, testostérone) est indéniable.

L'action de l'hormone mâle est également très nette chez les deux hommes.

TÉTANIE ET GLANDES GÉNITALES

Cette relation entre la tétanie et les glandes génitales n'est pas une constatation nouvelle, c'est ainsi que TROUSSEAU, dans une conférence sur la tétanie, s'exprime ainsi :

« Comme les premières malades que j'en vis atteintes à mon service de l'hôpital Necker étaient exclusivement des femmes récemment accouchées et qui allaitaient leurs enfants, je crus d'abord que cette affection était spéciale aux nourrices et je l'appelais : *contracture rhumastismale des nourrices*; mais je ne tardais pas à me convaincre, d'ailleurs d'autres l'avaient dit avant moi, que l'allaitement n'était pas la seule condition de son développement.

« On doit néanmoins le reconnaître, l'allaitement constitue peut-être la cause prédominante la plus active et la plus fréquente des contractures intermittentes. Je ne chercherai pas à vous expliquer pourquoi et comment il en est ainsi; mais à défaut de l'explication, l'observation clinique reste, et à n'en juger que par ce qui se passe sous nos yeux, cette influence est incontestable puisque dans cette partie de notre salle Saint-Bernard, réservée aux nourrices, et qui ne contient que 12 lits nous en avons toujours observé un plus grand nombre de cas que dans tout le reste du service. *La menstruation; l'état puerpéral, la grossesse surtout ont été mis en cause* et il est permis de voir une liaison entre les phénomènes dont nous parlons et les autres troubles de l'innervation qui accompagnent si fréquemment ces différents états, intermédiaires à la santé et à la maladie. Cependant, les contractures surviennent non seulement chez les femmes en dehors de ces circonstances, mais encore elles affectent aussi les individus de l'autre sexe ».

Ces faits ont été confirmés par d'autres auteurs non seulement au cours de l'allaitement mais encore au

cours de la grossesse. La tétanie y est très fréquente. Le signe de Chvoestek a été constaté par KEHRER chez 33 0/0 des femmes enceintes, l'hyperexcitabilité galvanique chez 80 0/0.

De même, quelques cas de tétanie ont été rapportés au cours de la ménopause. Aussi nous paraît-il intéressant de rechercher par quel mécanisme se produit cette indéniable relation entre la glande génitale et la tétanie.

Les troubles observés chez nos malades, les dosages hormonaux permettent de penser qu'il s'agit d'états hyperfolliculiniques. A cet effet, nous rappellerons brièvement le cycle de la folliculine au cours de la vie génitale de la femme :

— *Au cours du cycle menstruel*, tous les auteurs sont d'accord pour constater que le taux de la folliculine, très faible pendant les premières semaines du cycle, croît progressivement à partir du quinzième jour pour atteindre son maximum immédiatement avant les règles. Seuls les chiffres varient un peu suivant les auteurs.

Pour FRANK, pendant les deux premières semaines du cycle, le taux de la folliculine sanguine est trop faible pour que l'extrait de 40 c.c. de sang donne une réaction oestrale positive. C'est seulement 7 jours environ avant les règles qu'il trouve de 25 à 50 unités-souris.

MAZER et GOLDSTEIN dans 68 cas ont trouvé, au cours de la dernière semaine du cycle menstruel, une réponse positive dans 85 0/0 des cas. Inversement, dans les trois premières semaines, ils ont trouvé une réponse positive dans 3 cas sur 18.

Pour ARCIERI, le taux de la folliculine sanguine s'élève du 11^e au 15^e jour qui suit la fin des règles et atteint son maximum la veille de celles-ci; son minimum le 6^e et 7^e jour après leur début.

L'élimination urinaire n'est pas calquée sur le taux de la folliculine sanguine, il existe deux ou trois maxima (BRANDWEIN); dans le premier cas, l'un se place entre

le 6^e et le 16^e jour : 40 à 50 unités-rat; l'autre entre le 23^e et le 27^e jour : 60 à 80 unités-rat. Le minimum intermédiaire est de 5 U.R. (Rappelons qu'une unité-rat vaut 10 unités-souris). Dans le deuxième cas les trois poussées d'élimination urinaire se placent, la 1^{re} vers le 8^e jour, la 2^e vers le 16^e jour, la 3^e vers le 21^e jour.

— *Pendant la grossesse*, on observe une élévation progressive de la folliculinémie (FRANK, ASCHEIM et ZONDEK), c'est ainsi qu'à six semaines on trouve moins de 20 U.R.; au 5^e et 6^e mois : 100 U.R.; au 9^e et 10^e mois : 250 U.R.; pendant le travail : 1.000 U.R. (SMITH). On voit, donc, qu'à la fin de la grossesse, la folliculine sanguine atteint des taux extrêmement considérables.

La folliculinurie s'élève très notablement comme l'ont mis en évidence ASCHEIM et ZONDEK en 1927. Les quantités éliminées quotidiennement peuvent s'élever à 100.000 unités-souris et même à 250.000 U.S.

— *Au cours de la lactation* on connaît mal le taux de la folliculinémie. Expérimentalement la folliculine semble avoir un rôle inhibiteur à la lactation. Certains auteurs pensent que, pendant cette période, subsiste un excès de folliculine qui, peut-être, s'éliminerait par le lait (BROUHA et SIMONNET).

— *Pendant la ménopause*, le taux de la folliculine passe par plusieurs stades (ZONDEK), le premier stade, hyperhormonal, est caractérisé par un excès de folliculine dans l'organisme. Le taux de la folliculinurie peut atteindre 200 unités-souris par litre. Le deuxième stade est caractérisé par la disparition de la folliculine urinaire. Dans un troisième stade, l'urine contient une quantité notable d'hormone gonadotrope; la folliculine ne reparait pas.

Tel est le schéma de ZONDEK, trop théorique et trop rigide. Il faut en retenir l'existence d'un taux de folliculine anormalement élevé pendant une période plus ou moins longue de la ménopause.

Si l'on rapproche ces résultats de la date d'appar-

rition des crises de tétanie, on voit que c'est *au moment du maximum de la folliculinémie : période menstruelle, derniers mois de la grossesse, début de la ménopause, que surviennent les accès*. En ce qui concerne la tétanie de la lactation, l'interprétation précédente semble moins satisfaisante.

— Chez l'homme le sang contient un principe œstrogène mais il n'y a pas de variations cycliques. L'urine contient toujours de la folliculine en petite quantité semble-t-il : 3 à 10 unités-souris par litre (KEMP et PEDERSENBJERGARRD), 50 unités-souris (LAQUEUR et DE JONGH).

Ce sont des quantités beaucoup plus élevées qu'on a trouvées chez nos deux malades: 800 unités internationales chez l'un, 150 à 300 chez l'autre. (L'unité internationale équivaut sensiblement à l'unité-souris).

L'état d'hypogénitalisme observé chez nos malades est bien d'accord avec une hyperfolliculinémie. En effet, l'ensemble des résultats obtenus avec le liquide folliculaire et les extraits plus ou moins purifiés sur les mâles des diverses espèces animales de laboratoire permet de conclure à une action inhibitrice de la folliculine sur le développement des testicules, sur sa migration dans les bourses et l'établissement de la spermatogénèse (SIMONNET).

FRAZIET et WU obtiennent la féminisation du lapin par l'injection quotidienne de 20 à 60 unités-rat de folliculine pendant 6 mois et plus; ils observent le développement des mamelons, l'hypertrophie des mamelles, l'atrophie des testicules, la réduction du penis, le développement du pelage et du repli cutané du cou, l'indifférence vis-à-vis des femelles.

— Ces divers arguments permettent donc de conclure à l'intervention d'un état d'hyperfolliculinisme dans la genèse de certaines tétanies. Aussi, en présence de toute tétanie, non évidente, devra-t-on rechercher l'existence du syndrome hyperfolliculinique.

SYNDROME D'HYPERFOLLICULINISME

Le syndrome d'hyperfolliculinisme a été l'objet de nombreuses études récentes, notamment de VARANGOT, DE GENNES et de Gilbert DREYFUS. Il repose sur des bases expérimentales, cliniques, biologiques.

L'hyperfolliculinisme expérimental a été reproduit chez les animaux et la femme.

Chez l'animal, ce syndrome a été réalisé par BURCH, WILLIAMS et CUNNINGHAM, TIETZE, PINCUS et WERTHESEN sur les rats et les souris, par DAL, IVERSEN et HJORDIS JOERGENSEN chez le cobaye, par CLAUBERG chez le lapin, par ZUCKERMAN et MORSE chez la guenon. Les résultats sont les mêmes quel que soit l'animal utilisé.

Chez l'animal impubère, on détermine un développement artificiel et prématuré de tout le tractus génital, une véritable puberté précoce.

Chez l'animal pubère, on détermine tout d'abord une hyperplasie de l'endomètre, prolifération de l'endothélium glandulaire qui se stratifie, les lumières des tubes s'élargissent, deviennent kystiques, le stroma s'œdématie. En même temps, se produit une augmentation de volume de la paroi utérine pouvant aboutir, notamment chez le cobaye, à de véritables myomes utérins. Les glandes mammaires augmentent de volume et l'examen histologique montre que le processus hyperplasique porte, surtout, sur les canaux galactophores (LECASSAGNE), ceux-ci s'agrandissent et se dilatent réalisant un état proche de la maladie kystique du sein. En employant des doses considérables on a pu obtenir de véritables adenomes basophiles de l'hypophyse.

Dans l'espèce humaine le syndrome d'hyperfolliculinisme a pu être réalisé chez la femme castrée, non hystérectomisée, par des injections, répétées à courts intervalles, de folliculine. On détermine une hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse utérine. Et pour VARANGOT c'est le test morphologique le plus fidèle de

l'existence de quantités élevées d'hormones oestrogènes en circulation dans l'organisme. « Sa valeur, dit-il, est d'autant plus considérable que la suppression des injections d'hormone, qui amène généralement l'apparition d'une hémorragie de type menstruel, « menstruation anovulatoire » ou « menstruation folliculinique » (MORICARD) s'accompagne de disparition de l'hyperplasie et du retour à l'atrophie de la castration ».

D'après VARANGOT, l'hyperfolliculinisme clinique chez la femme se traduit, avant tout, par des troubles du cycle menstruel; l'hyperplasie de l'endomètre en paraît seule responsable. Les perturbations menstruelles peuvent revêtir toutes les modalités : ménorragies, métrorragies irrégulières ou même aménorrhée. Il y a bouleversement du cycle menstruel; les phases d'aménorrhée et de métrorragies pouvant alterner de façon capricieuse. Ce syndrome est particulièrement net avant 45 ans, il peut être facilement confondu avec celui qui détermine la ménopause, d'autant plus que celui-ci est loin de se produire toujours en un temps. Dans le doute, une biopsie de l'endomètre permettra de déceler l'origine hyperfolliculinique du trouble constaté.

Les causes de cet hyperfolliculinisme, en dehors de certains cas d'altération tumorale de l'ovaire, sont encore obscures.

DE GENNES insiste sur le « syndrome du quinzième jour » dont la constatation serait, pour lui, presque pathognomonique. Au quatorzième ou au quinzième jour qui suit la date de début des règles précédentes, la malade accuse une impression d'énervement et d'instabilité anormale. Elle devient émotive, irritable. Elle ne peut fixer sa pensée et se livrer à un travail suivi. Souvent elle se plaint de sensation de gonflement qui rend ses vêtements trop étroits et qui, parfois, s'objective par de véritables œdèmes occupant la face, le cou, les organes génitaux externes, la partie inférieure du ventre et des malléoles.

En même temps, dans les cas les plus nets, survient une augmentation de volume des seins qui sont parfois durs et douloureux. Dans certains cas, la malade se plaint de douleurs pelviennes, analogues à celles des règles et parfois d'une douleur ovarienne très précise qu'on peut mettre en évidence par la palpation. Enfin, pour compléter ce syndrome, cette poussée éphémère de congestion utéro-ovarienne aboutit parfois à une petite perte sanglante pseudo-menstruelle qui peut être considérée comme pathognomonique du syndrome d'hyperfolliculinisme.

Pour Gilbert DREYERS, les manifestations essentielles de l'hyperfolliculinisme sont :

Une congestion mammaire, 5 à 6 jours avant les règles, avec gonflement anormalement intense de la poitrine;

Une congestion utérine, à peu près contemporaine de la ponte ovulaire (douze à quinze jours après le début des règles) pouvant aboutir à une perte sanglante pseudo-menstruelle (syndrome inconstant mais tout à fait caractéristique) et s'accompagnant de douleurs pelviennes et d'un gonflement mammaire transitoire. « C'est ce que l'on pourrait appeler, dit-il, le « syndrome intermenstruel du quinzième jour ».

Comme on le voit, syndrome intermenstruel et syndrome du quinzième jour sont synonymes.

En résumé, le syndrome d'hyperfolliculinisme se traduit cliniquement par des troubles des règles d'une part, par un syndrome du quinzième jour, d'autre part. En outre, il convient d'insister sur les particularités suivantes :

Les mastopathies nodulaires ou kystiques sont fréquentes chez les femmes hyperfolliculiniques;

Chez ces malades, il n'est pas rare d'observer des pigmentations du type du « Cloasma ovarien ». Ces pigmentations soulèvent, de même que l'hyperpilosité, l'obésité à topographie tronculaire rencontrée également

chez ces malades, le problème de l'origine hypophysaire possible. Nous avons vu qu'expérimentalement on a pu obtenir de véritables adenomes basophiles de l'hypophyse par injections de fortes doses de folliculine.

Au point de vue anatomo-pathologique, la lésion la plus fréquente, quoique non constante, dans ces cas, est l'ovaire à tendance kystique. La malade de SERGENT et MANOU a été opérée d'un kyste de l'ovaire droit à l'âge de 26 ans.

— Mais le syndrome d'hyperfolliculinisme n'est pas toujours aussi net. Les troubles des règles sont tellement variables qu'il peut être difficile de les rattacher à leur véritable cause. De même, le syndrome du quinzième jour peut faire défaut.

C'est dans ces cas que le dosage de la folliculine prend toute sa valeur. Il confirmera les données de la clinique dans les autres.

Sans entrer dans les détails des méthodes de dosage, nous ferons, à ce propos, un certain nombre de remarques :

La mesure de la folliculine urinaire est plus facile en pratique que celle de la folliculine sanguine.

Pour le dosage de la folliculinurie, on peut, en injectant à l'animal l'extrait correspondant à des doses croissantes d'urine, de 10, 100, 200 c.c., déterminer, par approximations successives, quelle est la plus petite quantité d'urine capable de donner une réaction œstrale; — on en déduit le nombre d'unités de principe œstrogène par litre.

Par contre, en ce qui concerne la folliculinémie, vu le faible taux de l'hormone et la difficulté pratique de répéter les prises de sang importantes, le résultat marquera le plus souvent l'absence ou la présence du pouvoir œstrogène.

Dans les cas typiques d'hyperfolliculinisme, il y a augmentation de la folliculine dans le sang. Il peut y avoir aussi augmentation dans l'excrétion de la follicu-

line par l'urine — c'est le cas de la malade de SERGENT et MAMON.

Il importe de savoir que l'hyperfolliculinurie ne marche pas toujours de pair avec une hyperfolliculinémie — c'est ainsi que SIEBKE et SCHUSCHANIA ont trouvé parfois des taux élevés d'hormonémie auxquels ne correspondait pas une augmentation de l'hormonurie. Il y aurait élévation du seuil rénal de la folliculine, rendant son excrétion difficile (FRANK).

Il ne faut point se dissimuler — comme le dit VARANGOT — qu'il y a des difficultés techniques. La recherche fréquente de la folliculinémie est impossible à réaliser à cause des quantités élevées de sang qu'elle exige. On en est réduit à pratiquer des titrages sanguins espacés. Et encore, le dosage de la folliculine ne peut-il donner que des chiffres très approximatifs.

La recherche de l'hormonurie est évidemment beaucoup plus facile à réaliser. Mais elle n'a pas, à elle seule, une grande valeur diagnostique — trop de facteurs interviennent dans l'élimination des hormones oestrogènes dont nous ignorons l'importance pour attribuer à cette seule recherche un crédit considérable.

Le meilleur test, pour VARANGOT, est un test morphologique : c'est l'hyperplasie de l'endomètre.

L'épreuve thérapeutique semble être un autre : le traitement par la folliculine aggrave ces malades; le traitement luteinique les améliore habituellement.

Ces faits, en leur totalité ou partiellement, permettent le diagnostic de l'hyperfolliculinisme avec assez de sécurité dans quelques cas et sous certaines réserves dans d'autres.

PATHOGÉNIE

Nous voulons maintenant indiquer comment on peut concevoir le mécanisme d'action de la folliculine dans le *déterminisme* de la tétanie.

L'hypothèse la plus satisfaisante paraît la suivante :

L'hyperfolliculinémie déclanche la crise de tétanie en provoquant une perturbation dans le métabolisme du calcium. De nombreuses recherches ont été faites à ce sujet depuis longtemps. Dès 1912, ADLER étudiait les modifications du calcium sanguin chez les poules après irradiation des ovaires.

Les travaux récents s'accordent généralement pour attribuer à l'hormone folliculaire un rôle hypocalcémiant.

MIRVISCH et BOSMAN soutiennent que l'ovaire, par une hormone spécifique, est capable de réduire de 30 0/0 la calcémie.

REISS et MARK, d'une part, MATHIEU et BARNES d'autre part, arrivent à des conclusions analogues. BLANCHETIÈRE trouve, après ovariectomie, une véritable augmentation du taux du calcium sanguin qui, dans les six cas étudiés par lui, atteignent les chiffres de 18 mmg. 7, 19 mmg. 6, 15 mmg. 4, 14 mmg. 2, 11 mmg. 4, 13 mmg. 5 pour 100 c.c. de sang. Il en est de même dans la ménopause où il a noté dans un cas jusqu'à 28 mmg. 6 de calcium pour 100 c.c. de sang.

Pendant la grossesse, où la folliculine sanguine atteint — comme nous l'avons vu — des chiffres élevés, la relative fréquence des manifestations ostéomalaciques, *au cours de la tétanie gravidique*, peut faire présumer une perturbation du métabolisme calcique. Elle est confirmée par B. MAZOCCHI et BOSTOS. Ils trouvent, au cours de la gravidité, une réduction faible mais réelle du calcium sérique. Le chiffre le plus faible trouvé est

de 7 mmg. 8 pour 100 c.c. de sang; le chiffre le plus élevé de 9 mmg. 73.

GUILLEMIN et VIGNES ont toujours observé, au cours de la gestation, une hypocalcémie légère certes, mais constante, à partir du 5^e mois.

Dans les jours prémenstruels BONGTON et GREISHEIMER trouvent une baisse de la calcémie.

De même, l'hypocalcémie a été rencontrée au cours de la lactation.

A côté de ces travaux qui confirment le rôle hypocalcémiant de la folliculine, signalons quelques résultats discordants.

Pour SATO et SAVIANO, la folliculine augmente la calcémie. Elle est sans action sur le rat, qu'il soit normal ou parathyroïdectomisé et ovariectomisé (DIXON), sur le chien (Mc. CULLAGH et KEARNS) ou sur la femme (MAZARER).

Ces résultats, en apparence contradictoires, seraient explicables en faisant intervenir, d'après SIMONNET, l'état de purification de l'hormone injectée — ces produits purifiés n'auraient pas d'action sur la calcémie du rat ou du lapin.

De même, si BLANCHETIÈRE, au cours de la ménopause, trouve, comme nous l'avons vu, une hypercalcémie, MALAMUL et MAZOCO décrivent au contraire une hypocalcémie. Leurs conclusions sont confirmées par M. P. WEILL et GUILLAMIN : « la calcémie n'est jamais augmentée chez les femmes en état de ménopause ».

Nous ferons remarquer que ces discordances peuvent assez bien s'expliquer si l'on tient compte de la succession de plusieurs stades très différents quant au taux de la folliculine : stade hyperhormonal d'abord, stade hypohormonal ensuite.

Nous voyons donc qu'il existe au cours des divers stades de la vie génitale de la femme, — où l'on rencontre précisément la tétanie — une hypocalcémie qui coïncide avec un hyperfolliculinisme. Il est bien évident

que cette action de la folliculine sur le métabolisme du calcium n'est pas seule à intervenir. En effet, la tétanie reste une affection relativement rare; par contre, l'état d'hyperfolliculinisme apparaît de plus en plus fréquent, à mesure qu'on le connaît mieux. Pour que se déclanchent les accidents tétaniques, il faut donc admettre une prédisposition antérieure coexistant en une déficience parathyroïdienne frustrée et, par là, nous rejoignons la pathogénie classique de la tétanie.

L'expérimentation confirme cette manière de voir. Instructives sont, à cet égard, les expériences de MATHIEU.

MATHIEU a étudié l'action de l'hormone folliculaire cristallisée chez les chiennes en insuffisance parathyroïdienne chronique. Comme hormone folliculaire il a employé les produits cristallisés suivants : la theelin, isolée par Doisy et le produit similaire le Menformon de Laqueur ainsi que le theelol, monohydraté de theelin, isolé aussi par Doisy. Voici les résultats obtenus :

I. — L'injection sous-cutanée de theelin provoque un abaissement de la calcémie et la réapparition d'une tétanie légère. Il a injecté chez des chiennes thyro-parathyroïdectomisées de 4.800 à 5.000 U.R. environ pendant une période de 25 jours à raison de 200 U.R. par jour. L'abaissement de la calcémie s'est manifestée après injection de 2.000 U.R. environ et n'a pas été beaucoup plus forte les jours suivants. Le maximum de diminution fut de 1,5 mmg. par 100 cc³. Après cessation des injections, cette diminution de la calcémie et les phénomènes tétaniques légers se sont maintenus un certain temps encore. La calcémie est ensuite montée progressivement à l'état antérieur.

II. — Chez des chiennes thyro-parathyroïdectomisées castrées, l'injection de Menformon cristallisé a produit les mêmes effets.

III. — L'injection de theelol, dont la formule clinique diffère un peu de celle de la theelin, à des chiennes

thyroparathyroïdoctémisées à ovaires intacts détermine des phénomènes tétaniques intenses. La quantité injectée fut de 2.400 U.R. sur une période de 12 jours à raison de 200 U.R. par jour. Le maximum de la calcémie fut de 3,5 à 4 mmg. par 100 c.c. Ici aussi, après la cessation des injections, la chute de la calcémie et les phénomènes tétaniques se maintiennent un certain temps encore, le calcium revient ensuite à son état antérieur.

IV. — D'autre part, l'injection de theelol ou de theelin n'amènent aucune diminution du calcium sanguin, aucune crise de tétanie chez les animaux mâles ou femelles, à parathyroïdes intactes.

D'autres travaux démontrent encore la sensibilité à la folliculine des animaux parathyroïdectomisés.

C'est ainsi que PARHON et JACOVICI trouvent que la folliculine diminue la survie de la chienne ou de la chatte parathyroïdectomisée.

Les périodes de rut spontané ont le même effet chez l'animal parathyroïdectomisé. (DRAGDTADT, PHILLIP et SUDAN).

Les symptômes tétaniques réapparaissent durant l'œstrus chez les chiennes parathyroïdectomisées maintenues en survie par l'administration de sels de calcium. (SUCKARDT et GOLDBERG).

Citons ensuite les expériences de VASSALE démontrant que la chienne, parathyroïdectomisée partiellement et en état de tétanie latente, devient tétanique grave, lorsqu'elle est pleine.

Des faits analogues ont été observés, dans l'espèce humaine, par MEINERT et EISELBERG. Des femmes, ayant subi, pendant l'opération du goître, une extirpation partielle des parathyroïdes, ne voyaient se déclencher leur accès de tétanie que lorsqu'elles étaient enceintes.

Les observations de MAC CARRISON ont un sens identique : dans la tétanie de l'Inde coïncidant avec le goître endémique, il observe que les accès de tétanie apparaissent seulement pendant la grossesse. Quelques-

unes de ces femmes devenaient aussi tétaniques les jours prémenstruels.

Tous ces faits nous permettent d'arriver à la conclusion suivante :

Les troubles génitaux observés dans certains cas de tétanie, sont à type hyperfolliculinique : la folliculine exerce une influence hypocalcémiante. Mais si les *parathyroïdes* sont *saines*, l'hyperfolliculinémie est insuffisante à déclancher, à elle seule, la tétanie. A côté du facteur génital, l'éclosion de la tétanie nécessite encore un facteur parathyroïdien ; la pathologie de ces tétanies génitales rejoignant par là la pathogénie classique.

TRAITEMENT

D'après les conceptions classiques la tétanie est secondaire à un hypoparathyroïdisme. Celui-ci entraîne une perturbation profonde du métabolisme du calcium. Le but de la thérapeutique est donc d'apporter à l'organisme le calcium qui lui manque et surtout de le fixer dans les tissus et dans le sang. On y parvient soit en prescrivant l'extrait parathyroïdien, puisqu'il est capable de maintenir le métabolisme calcique normal, soit en prescrivant des sels de chaux, des vitamines.

La tétanie génitale relève — comme nous venons de le voir — d'un mécanisme d'hyperfolliculinisme. Il est donc logique d'instituer une thérapeutique antifolliculinique. On a le choix entre les hormones antifolliculiniques (luteïne, testostérone) et la radiothérapie ovarienne. Il nous semble préférable de réserver cette dernière aux cas extrêmement graves ou aux femmes proches de la ménopause.

Rappelons que chez nos malades cette thérapeutique a donné des résultats excellents et durables, alors que le traitement classique n'a eu qu'une action passagère.

CONCLUSIONS

A côté des cas de tétanie en rapport avec des lésions parathyroïdiennes manifestes il existe des tétanies d'origine génitale et relevant d'un mécanisme d'hyperfolliculinisme.

Nous en avons rapporté six observations et l'une d'elles a une valeur quasi expérimentale : la crise de tétanie survenant immédiatement après une injection de folliculine.

Nous voulons insister sur l'intérêt de rechercher dans toute crise de tétanie d'origine non évidente — aussi bien chez l'homme que chez la femme — l'existence de troubles génitaux (hypogénitalisme chez l'un, éléments du syndrome d'hyperfolliculinisme chez l'autre).

Les présomptions cliniques seront confirmées par les méthodes de laboratoire. Et, à ce titre, le dosage de la folliculine dans le sang mérite de prendre place à côté des dosages classiques de la calcémie et de la phosphorémie. Nous avons vu les difficultés que présente cette recherche. Dans les cas douteux où l'on soupçonne une participation génitale, l'épreuve thérapeutique peut apporter un argument décisif.

En effet, nos observations confirment les bons résultats obtenus par les injections d'hormones anti-folliculiniques d'une part (lutéine, testostérone) et la radiothérapie ovarienne d'autre part. Il nous semble préférable de réserver cette dernière aux cas extrêmement graves ou survenant chez des femmes au voisinage de la ménopause.

La pathogénie de ces tétanies est complexe. L'hypothèse la plus satisfaisante est la suivante : la folliculine, en agissant intensément sur les organismes à *insuffisance parathyroïdienne latente*, précipite le trouble calcique et donne lieu à l'apparition de symptômes tétaniques.

BIBLIOGRAPHIE

- BLANCHETIÈRE : *Teneur du sang en sodium, calcium et potassium après ovariectomie et à la ménopause*. (C.R. Soc. biologie 1925. Séance du 21 Février, p. 491).
- BONGTON and GREESHMER : *Proc. Soc. Exp. Bio. Méd.* 1931, p. 28-907.
- BROUHA et SIMONNET : *C.R. Soc. Biol.* 1927, p. 97-459.
- DRAGSTAD, PHILIPP et SUDAN : *Exciting factors in experimental tetany of dogs*. *Am. J. Physiol.* 1923, p. 65-868-870.
- DECOURT et TARDIEU : *Les tétanies neurogènes*. (Presse Médicale, 29 Mars 1939).
- GILBERT DREYFUS, MATHIVAT et WIMPHEN : *Le syndrome hyperfolliculinique. Son traitement par les injections d'hormones luteiniques*. (Bull. et Mém. de la Sté Méd. des Hôpitaux de Paris, n° 25, 20 Juillet 1936, p. 1234-1239).
- FRANK : *Arch. Neurol. and Psychiat.* 1931, p. 26-1053).
- DE GENNES : *Le syndrome d'hyperfolliculinémie* (Journal de Méd. et Chirurgie Prat. Tex. p. 241, 10 Mai 1939).
- ISRAEL : *Journ. of the Americ. Med. Assoc.* 1938, p. 110-1721.
- LAYANI : *Les Acrocyanoses*. Thèse, Paris 1929.
- LEROUX, MARANON, RICHET et PERGOLA : *Tétanie de l'adulte et persistance du thymus*. (Ann. d'Endocr., Tome I, N° 22, Mai 1939).
- MARANON, RICHET, PERGOLA et LESUEUR : *La Tétanie secondaire à l'hyperfolliculinémie*. (Annales d'Endocrinologie, Tome I, N° 22, Mai 1939).
- MARANON, RICHET, SOURDEL et NETTER : *Les troubles pigmentaires d'origine hypophysiaire en clinique humaine*. (Presse Médicale, 29 Décembre 1937, p. 1883).
- MATHIEU : *Action de l'hormone folliculaire sur la tétanie et la calcémie des chiennes en insuffisance parathyroïdienne chronique*. Notes de Frantz Mathieu présentées par Henri Frédériq. (C.R. Soc. Bio. 1933, Tome C XII, p. 164).
- MAZOCCO : *Le calcium sérique dans les états gravide et puerpéral*. (C.R. Soc. Biol. 1921).
- MIRVISH et BOSMAN : *The effect of ovarian extrates on the calciny blood-level in man*. (Q.S. Physiol. 1927, 18-29-32).

MIRVISH et BOSMAN : *The influence of the internal secretions of the ovary on the calciny blood and on calciny metabolism.* (Q.S. Physiol. 1928, 19-11-27).

OURY et LARMURIER : *Quelques aspects étiologiques de la tétanie de l'adulte.* (Documentaire Médical, Novembre 1938, p. 19-20-21).

PARHON et JACOVICI : *C.R. Soc. Biol.* 1931, p. 105-838.

REISS und MARK : *Endocrinologie* 1928, p. 1-181.

SERGEANT et MAMOU : *Tétanie spontanée grave de l'adulte. Etude clinique et thérapeutique.* (Monde Médical, 1^{er} Avril 1938, p. 457-458).

SIMONNET : *L'hormone folliculaire.* Paris 1937.

VARANGOT : *Syndrome d'hyperpholliculinisme. Ses limites, ses bases anatomo-cliniques.* (Presse Médicale, 30 Juillet 1938, p. 1180).

Vu
et permis d'imprimer.
Le Recteur
de l'Académie de Paris :
G. ROUSSY.

Vu.
Le Doyen
de la Faculté de Médecine
de Paris :
M. TIFFENEAU.

